

氏 名	梅 澤 大 樹		
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)		
学 位 記 番 号	第 4823 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの全合成 (Total Synthesis of 5,6,11-Trideoxytetrodotoxin)		
論文審査委員	主査 教 授 大船 泰史	副査 教 授 飯尾 英夫	
	副査 教 授 山子 茂	副査 助教授 品田 哲郎	

### 論 文 内 容 の 要 旨

5,6,11-トリデオキシテトロドトキシン(トリデオキシ TTX)は下関で採取されたコモンフグの卵巣から、1995 年に安元、山下らによって構造決定された天然有機化合物である。フグ中毒の原因化合物であるテトロドトキシン(TTX) の生合成の前駆体あるいは代謝物である可能性が示唆され、その構造とあわせて興味を集めている。5,6,11-トリデオキシ TTX は 7 つの不斉中心を有しており、そのうちの一つは含窒素 4 級炭素である。また、トリデオキシ TTX を構成する官能基の特徴として多数の水酸基、ヘミアミナル基を伴った環状グアニジン、及び  $\gamma$ -ラクトンが挙げられる。本論文では、不斉転写型ストレッカー合成による含窒素 4 級炭素の立体選択的構築と、シアノヒドリンを用いたラクトン構築を鍵段階とした、5,6,11-トリデオキシ TTX の全合成について述べる。

シクロヘキサノン系における不斉転写型ストレッカー合成の立体過程を明らかにする研究をもとに、前駆体の設計を行なった。既知化合物から導かれる前駆体の不斉転写型ストレッカー合成の適用は、含窒素 4 級炭素を含む 3 連続不斉中心の高立体選択的な構築を可能にした。7 位水酸基及び 6 -メチル基は、Mislow-Evans 転位及び立体選択的な水素添加反応によって立体選択的に導入し、ピロリジン環の側鎖ビニル基への変換、7 位水酸基の反転を経由してアルデヒド中間体を合成した。橋頭位の  $\beta$ -ヒドロキシ酢酸ユニットとして、シアノヒドリンへと導き、グアニジノ基の導入、TFA 水溶液処理を経て、天然型のトリデオキシ TTX、4-エピ-トリデオキシ TTX、及び天然からは未だに見出されていないアンヒドロ-トリデオキシ TTX を得た。 $^1\text{H}$  NMR の比較からアンヒドロ体もまた天然物であることが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

5,6,11-トリデオキシテトロドトキシン(トリデオキシ TTX) は下関産のコモンフグ (*Fugu poecilonotus*) の卵巣から安元、山下らにより単離・構造決定され、フグ中毒の原因物質であるテトロドトキシン(TTX) の生合成前駆体あるいは代謝産物である可能性が示唆され興味を集めている。トリデオキシ TTX は 7 つの不斉中心に加え 4 級炭素置換型アミンとヘミアミナルからなる環状グアニジン及び  $\gamma$ -ラクトンなど、高極性官能基が密集した構造をもっている。したがって、本化合物の全合成には、4 級炭素置換型アミン部位のジアステレオ選択的な合成、炭素 6 員環部位の官能基修飾、環状グアニジン及びラクトン部位の効率的な構築が鍵である。本論文は、これらの問題を順次解決することにより、シアノヒドリン前駆体を用いたトリデオキシ TTX の全合成について述べている。

第 1 章では、TTX 及びトリデオキシ TTX をはじめとするその同族体の構造と活性、さらにトリデオキシ TTX

の合成計画の概要が述べられている。第 2 章では、モデル基質の不斉転写型ストレッカー合成に関する考察に基づいたアミノ酸の合成設計を行い、( - )-キナ酸から出発して高ジアステレオ選択的に保護ピロリジン体に導いた。第 3 章では、炭素 6 員環上の官能基変換に取り組み、すべての不斉中心と官能基が整ったアルデヒド中間体を得た。第 4 章では、アルデヒド体の橋頭位へのアセチレンとシアノ基導入による二つの経路に取り組んだ。前者では  $\gamma$ -ラクトン形成という困難に遭遇したが、得られた知見をシアンヒドリン中間体からの経路に取り入れることにより、one-pot で環状グアニジン化や  $\gamma$ -ラクトン化を含む 6 段階のプロセスが一挙に進行してトリデオキシ TTX に導くことができ、目的が達成された。

以上のように、本論文はフグ毒 TTX の主要な同族体、トリデオキシ TTX の全合成に成功するとともに、生物学的意義の解明に不可欠な同位体ラベル化合物の合成への道を切り拓いた。よって、博士（理学）の学位を授与するに値するものと審査した。